

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 50

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Gérard BERNIÈRES-BUCHNER

Né le 5 novembre 1904

District Alexandria-Cap (Afrique du Sud)

ESSAI CRITIQUE

SUR

LE DIABÈTE RÉNAL

Président : M. F. RATHERY, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Gérard BERNIÈRES-BUCHNER

Né le 5 novembre 1904

District Alexandria-Cap (Afrique du Sud)

ESSAI CRITIQUE

SUR

LE DIABÈTE RÉNAL

Président : M. F. RATHERY, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Professeurs sans chaire.	BRANCA.
	MAUCLAIRE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBE (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
 LIAN Pathologie médicale.
 MERCIER (F.). Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU . . . Pathologie chirurgicale
 RICHEL. . . . Physiologie.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE. . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. . Clinique médicale.
LE LORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale
SCHWARTZ. . . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Témoignage d'affectueuse reconnaissance.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR J. RATHERY

Professeur de médecine expérimentale et comparée

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'honneur

*En témoignage de mon admiration
et de ma reconnaissance.*

ESSAI CRITIQUE

SUR LE DIABÈTE RÉNAL

INTRODUCTION

Quand on est amené à rechercher dans les livres d'enseignement médical ce qui est décrit sous la dénomination de « diabète rénal » on retrouve invariablement la définition suivante : « Glycosurie sans hyperglycémie ». Tout sujet qui élimine du sucre dans ses urines sans présenter un excès de sucre dans son sang, serait donc atteint de diabète rénal.

En poursuivant la lecture on apprend que ce syndrome, souvent à caractère héréditaire ou familial, comporterait un pronostic favorable à longue échéance.

Sous la rubrique « pathogénie » il est présenté comme étant dû à un abaissement du seuil rénal pour le sucre.

Il n'y aurait à son origine aucun trouble du métabolisme hydrocarboné.

Il serait donc pour les classiques tout à fait différent du diabète vrai, bien qu'ils aient en commun ce grand symptôme qui est la glycosurie. Il ne saurait être considéré comme une des maladies de la

nutrition groupe auquel le diabète vrai est attaché, mais il ferait plutôt partie des maladies des reins.

Or notre maître le Professeur F. Rathery estime que certaines restrictions doivent être apportées à cette affirmation : beaucoup de prétendus diabètes rénaux accusent des troubles du métabolisme hydrocarboné et sont difficiles à distinguer du diabète sucré véritable.

Avant d'aborder le sujet de notre thèse nous devons témoigner notre respectueuse et profonde admiration à M. le Professeur Rathery dont nous avons eu l'honneur d'être le stagiaire.

Au début de ce travail c'est un devoir pour nous d'exprimer notre sincère et profonde reconnaissance à notre maître qui a bien voulu nous inspirer le sujet de notre thèse, nous guider avec une extrême bienveillance et nous faire enfin le grand honneur d'en accepter la présidence.

Que Mlle Levina et M. Maurice Rudolf trouvent ici l'hommage de notre gratitude pour la part qu'ils ont voulu prendre dans l'élaboration de ce travail.

HISTORIQUE

Le diabète rénal est une découverte de laboratoire. Von Mering par ingestion ou par injection sous-cutanée de phloridzine détermina chez les animaux une glycosurie importante qui ne s'accompagna point d'hyperglycémie. Cette glycosurie phloridzique s'obtient également chez l'homme.

Voilà le diabète rénal réalisé expérimentalement, et les médecins ne vont pas tarder à rechercher et à trouver des faits semblables en clinique humaine. Aussi toutes les observations cliniques sont postérieures à la découverte de von Mering. Si Lepine en 1895 signale l'existence de certaines glycosuries ne s'accompagnant pas d'hyperglycémie il ne donna point de nom à ce syndrome. L'année suivante en 1896 Klemperer rapporte son premier cas et proposa le terme de « diabète rénal » au nouveau syndrome. C'est cette dénomination, à laquelle est attaché le nom de Klemperer, qui a été finalement retenue.

Dans les années qui suivirent la communication de Klemperer plusieurs observations de diabète rénal furent publiées, en particulier par Richter, Luthje, Bonninger, Tachäü, etc.; mais, dans le même temps,

de nombreux dosages de sucre sanguin furent pratiqués, avec des techniques qui se perfectionnèrent progressivement ; on s'aperçut, alors, que le chiffre de glycémie considéré comme normal était trop élevé.

En 1905, Debove attira l'attention sur un complexe clinique qu'il dénomma « diabète aglycémique ». Mais, pour isoler cette nouvelle forme de diabète il se basait sur un chiffre de glycémie normale trop élevé également et il n'est pas douteux que bien des cas rapportés par Debove appartiennent au diabète sucré.

On a ainsi sûrement abusé de ce terme de diabète rénal et compris sous ce nom des cas qui se rapportent au diabète sucré.

L'erreur tient à deux causes : la plus importante est conditionnée pour les variations du chiffre de ce qu'on estimait être la glycémie normale ; la deuxième cause d'erreur résidant dans l'emploi d'une méthode défectueuse pour la recherche de la glycémie.

1^o Désaccord sur le taux de la glycémie normale.

Il y a en effet des variations considérables dans ce chiffre suivant les auteurs. Claude Bernard qui s'appuyait, sur les recherches du Professeur Lehmann de Leipzig indiqua 3 grammes par litre de sang comme glycémie déterminant de la glycosurie. Après lui, avec d'autres savants, le chiffre de la glycémie minima des diabétiques baissait progressivement à 2 gr.

Aujourd'hui nous admettons que ces chiffres sont encore manifestement exagérés, et que la glycosurie peut se produire chez un diabétique avec un taux de sucre sanguin inférieur à 2 grammes.

Force nous est donc de considérer la plupart des anciennes observations de diabète rénal basées sur ces données erronées comme des observations de malades ayant été atteints en réalité de diabète sucré. Quant au chiffre de glycémie normale il atteint 1 gramme à 1 gramme 10.

2° Méthodes défectueuses pour la recherche de la glycémie.

La recherche de la glycémie est toujours une opération délicate. M. Rathery s'élève contre certaines des micro-méthodes qui sont, aujourd'hui, très souvent utilisées, et qui ont pour elles leur extrême simplicité, mais qui aboutissent à des erreurs considérables si elles ne sont pas appliquées avec une exactitude rigoureuse.

Notre maître insiste également sur l'importance des conditions dans lesquelles le sang doit être prélevé. La recherche de la glycémie doit être opérée en même temps que la recherche du sucre urinaire.

En d'autres termes, il faut faire dans le même moment la prise de sang et le prélèvement des urines. Pour obtenir ce résultat on recueille les urines émises pendant une demi-heure en faisant le prélèvement de sang à la fin du premier quart d'heure.

Ce n'est qu'à cette condition que l'absence d'hyperglycémie avec glycosurie acquiert une signification. Il ne suffit pas de constater à un moment quelconque de la journée de l'hypoglycosurie, alors que les urines de 24 heures renferment du sucre pour conclure qu'il s'agit de diabète rénal.

Tout le problème du diabète rénal était donc à reprendre. Il y eut alors un doute, dans l'esprit de certains auteurs, sur l'existence même de ce qui aurait été décrit sous ce nom ; c'est ainsi que Noorden, dès 1912, puis Bergenack en 1915, nièrent l'autonomie clinique du syndrome.

En fait, l'étude approfondie des observations rapportées dans ces dix dernières années démontre que le syndrome « glycosurie sans hyperglycémie » existe indiscutablement et pour M. Rathery le diabète rénal mérite, au moins temporairement, de conserver son autonomie. Mais cette affection reste rare et son diagnostic ne doit être posé que si un certain nombre de conditions, toutes nécessaires, sont exactement remplies : il faut en effet dans chaque cas particulier, non seulement constater le syndrome glycosurie sans hyperglycémie mais il faut encore démontrer l'intégrité du métabolisme des hydrates de carbone.

Or il est des cas où cette dernière condition n'est pas remplie et où on constate :

Qu'il existe une glycosurie sans hyperglycémie ;

Que le métabolisme des hydrates de carbone est troublé ;

Que ce trouble dans le métabolisme des hydrates de carbone, n'est pas celui qu'on constate habituellement au cours du diabète sucré.

Ce ne sont donc ni des cas de diabète rénal vrai, ni des cas de diabète sucré ordinaire. Il leur faut un cadre nouveau.

Nous nous proposons donc de décrire d'abord le diabète rénal vrai et ensuite, les cas mixtes, hybrides.

Le diabète rénal vrai.

ETUDE CLINIQUE DU DIABÈTE RÉNAL.

Le diabète rénal doit présenter les quatre caractères suivants :

- a) Une glycosurie normale ou inférieure à la normale ;
- b) De la glycosurie ;
- c) Les modifications de la glycosurie, provoquées par ingestion chez le sujet normal ;
- d) La glycosurie n'est pas influencée par l'ingestion de glucides.

Pour M. Rathery ces quatre caractères sont indispensables pour pouvoir affirmer le diagnostic du diabète rénal, et il estime que trop souvent celui-ci a été porté à la légère sans que les recherches nécessaires pour l'identifier aient été effectuées.

Tandis que Marrano-Castex estime que le diabète rénal ne doit pas présenter les symptômes cliniques du diabète sucré, ce caractère pour M. Rathery est de peu d'importance. Il fait valoir en effet que dans le diabète sucré vrai, les signes cliniques sont bien souvent absents et qu'on ne pose plus le diagnostic

de diabète sucré en se basant sur la glycosurie, la polyurie, la polydipsie, la polyphagie. Ces signes se rencontrent bien souvent en dehors de tout diabète, et font défaut maintes fois dans des diabètes sucrés indiscutables.

ETUDE DES QUATRE SIGNES CARDINAUX.

a) *Glycémie normale ou inférieure à la normale.* — Dans le service de M. Rathery on admet comme chiffre de glycémie normal celui de 1 gramme à 1 gr. 10. Ce chiffre est le résultat d'une série d'examen pratiqués par M. Rathery avec Mlle Levina, MM. Froment et Kourilsky sur un grand nombre de sujets normaux. Les techniques qui ont été employées est celle de Bertrand, Bierry, Portier et celle de Baudouin. Le chiffre de 1 gr. 10 correspond du reste au taux admis par beaucoup d'auteurs : Mac Glasson, 1 gr. 10 (taux maxima) 0 gr. 96 à 1 gr. 10 pour Ambard et Chabanier, 0 gr. 80 à 1 gr. 10 pour Klemperer, 0 gr. 90 à 1 gr. 10 pour Myers, Bailey, 1 gr. pour Gilbert et Baudouin.

Nous estimons donc que tout chiffre de glycémie supérieur à 1 gr. 10 indique une hyperglycémie ; c'est dire que, comme l'indique M. Rathery, on ne peut considérer comme diabète rénal les cas où une glycosurie a été constatée avec un chiffre de glycémie au-dessus de 1 gr. 10.

b) *Glycosurie.* — La glycosurie est souvent modérée, rarement au-dessus de 20 grammes par litre.

Cependant Marsh a signalé un cas avec élimination de 122 grammes de glucose par jour, Roger un cas avec 53 grammes par litre. Le plus souvent la glycosurie oscille autour de 5 à 15 grammes. Elle peut être intermittente.

c) Les modifications de la glycémie, provoquées par ingestion de glucose, suivent les mêmes lois que chez le sujet normal.

MM. Gilbert et Baudouin ont proposé de rechercher le mode de réaction de la glycémie après ingestion de 150 grammes de glucose. Cette méthode a été reprise et plus ou moins modifiée par différents auteurs : en France par Achard, Ribot et L. Binch ; Marcel Labbé et ses collaborateurs ; Rathery, Mlle Simone Ranard et Kourilsky ; à l'étranger, et surtout en Amérique, par Hopkins, Hammann et Hirschmann, Williams et Humphreys, Cammidge et Pineas, Wirhart, Goto et Kurno.

Le sujet normal réagit vis-à-vis de l'ingestion de glucose par une montée légère de la glycémie et un retour à la normale dans un temps donné (deux heures) ; anormalement, on constate soit une montée plus élevée de la courbe, soit une prolongation de la glycémie.

Dans le diabète rénal véritable, la courbe doit être équivalente à celle du sujet normal.

d) La glycosurie n'est pas influencée par l'ingestion des glucides.

Le sujet normal peut présenter de la glycosurie lorsqu'on dépasse un certain taux d'ingestion de

glucose. La recherche de la glycosurie alimentaire avait été proposée autrefois par Colrat, comme un mode d'appréciation du fonctionnement hépatique. Elle a perdu, aujourd'hui, à ce point de vue, toute valeur. Il est certain que de multiples facteurs interviennent dans la genèse de la glycosurie alimentaire. Chaque sujet a son coefficient d'assimilation des glucides qui lui est propre, qu'il soit diabétique ou non diabétique, tous les intermédiaires existent entre l'état de « diabète sucré » et l'état normal. Mais chez le sujet non-diabétique, la quantité de glucides ingérés avant d'arriver à provoquer la glycosurie est toujours assez considérable.

Ce qui caractérise le diabète rénal, c'est la non élévation de la glycosurie sous l'influence de quantités croissantes, mais modérées de glucides. En d'autres termes, le sujet reste glycosurique, que son alimentation reste pauvre en glucides ou qu'elle en renferme une certaine quantité, contrairement à ce qui existe chez le diabétique. On sait que chez ce dernier, tout au moins dans le diabète simple, il existe pour chaque sujet une quantité de glucides qu'il peut tolérer sans présenter de glycosurie. Dans le diabète rénal, quel que soit le régime, la glycosurie persiste et n'est pas influencée par lui. Dans certains cas même, comme l'ont montré Allen, Wishert et Smith, Grünke, Mariano-Castex, le régime riche en glucides fait disparaître la glycosurie alors que l'ingestion d'albuminoïdes le fait apparaître.

Etiologie.

Le diabète rénal est souvent familial et héréditaire (Cambridge et Howard, Salomon, Graham, Marcel Labbé, Goldbloom, Mariano-Castex).

Doit-on distinguer avec Lewis un diabète rénal idiopathique de cause inconnue et un diabète rénal secondaire à la néphrite chronique ?

Klempéer, Luthje, Naunyer, Lewis ont signalé des cas de néphrite chronique sans hyperglycémie, avec glycosurie. Lewis et Mosenthal notent, dans ces mêmes cas, de l'albuminurie, avec constante uréo-sécrétoire défectueuse, Goldbloom de l'albuminurie et de la cylindrurie. Dans beaucoup de ces cas de l'aveu même de Lewis, la glycémie est anormalement élevée; MM. Rathery et Julien Marie n'admettent donc pas qu'il s'agit de diabète rénal. M. Rathery dans les nombreuses recherches qu'il a consacrées à l'étude de la glycémie chez les néphritiques, n'a jamais constaté de glycosurie sans hyperglycémie; quelquefois mais d'une façon bien inconstante, la glycémie est anormalement élevée mais le sucre n'est pas retrouvé dans les urines en quantité anormale.

M. Labbé constate la fréquence des troubles hépatiques concomitants.

Heinz fait intervenir la fonction ovarienne; pour lui, le diabète rénal serait très fréquent au cours de la grossesse. Graham, par contre, n'admet pas que

l'état de gravidité influe sur l'éclosion du diabète rénal; la plupart des auteurs n'ont pas retrouvé plus particulièrement le diabète rénal chez les femmes enceintes.

Physiologie pathologique.

Nous partons de l'hypothèse que le diabète rénal vrai est constitué par une élimination de sucre urinaire, coexistant avec une glycémie normale, et est complètement indépendant d'un trouble dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Finley et Rabinowitch, Lodd et Richardson ont étudié le mode d'assimilation des glucides et constaté qu'il était normal; dans certains cas même, l'assimilation serait augmentée.

Le diabète rénal relèverait donc exclusivement d'une perméabilité anormale du rein au glucose.

Quels mécanismes peut-on invoquer pour expliquer la filtration anormale du sucre au niveau du rein?

Un certain nombre de théories ont été invoquées pour expliquer la perméabilité anormale du rein au sucre. Les unes la font dépendre d'un facteur rénal direct, les autres d'un facteur extra-rénal.

THÉORIES RÉNALES PURES.

Quel que soit la théorie admise pour la sécrétion rénale, le siège du trouble fonctionnel doit être dans le tube contourné :

a) Si on admet la théorie de Cushmy basée sur l'excrétion par le glomérule de toutes les parties constituant du plasma sauf l'albumine, et de la réabsorption par les tubes contournés de certains seulement de ces éléments : dont l'eau, le chlorure de sodium et notamment le glucose, on peut se ranger à l'opinion de Nishi : le diabète rénal est dû à un défaut de réabsorption du sucre par les tubes ;

b) Si l'on considère au contraire que l'élément actif dans la sécrétion rénale est avant tout le tube contourné, on peut admettre que cette partie constituante du parenchyme présente des anomalies dans son fonctionnement.

Ce fait une fois admis, on peut envisager la participation tubulaire de différentes façons :

a) Les uns, avec Luthje et Naunyer admettent qu'il s'agit d'une véritable *néphrite*. Garrod pense qu'il existe dans le sang des sujets une substance analogue à la phloridzine qui détermine un trouble dans le fonctionnement sécrétoire tubulaire que le microscope ne peut déceler.

b) Les autres, avec E. Frank, estiment qu'il s'agit d'un simple *trouble fonctionnel* : la cellule rénale devrait normalement absorber du sucre jusqu'à un certain pourcentage avant de sécréter ; la concentration nécessaire pour l'élimination ne serait jamais atteinte. Tandis que dans la sclérose rénale il existerait une hyposensibilité, dans le diabète rénal on constaterait une hypersensibilité secré-

toire. La quantité du sucre intracellulaire agirait comme un stimulant sécrétoire.

THÉORIES EXTRA-RÉNALES.

Le trouble rénal est conditionné par des influences extra-rénales :

a) Joel, Dunner font intervenir un *trouble nerveux*. Il existerait dans le diabète rénal une hyperexcitabilité du système nerveux sympathique ; les déséquilibrés du système nerveux sympathique présenteraient une sensibilité exagérée à la phloridzine.

Pico et Salomon admettent le rôle du système nerveux, mais celui-ci serait sous la dépendance d'un trouble endocrinien (hypophyse).

b) Cammidge et Howard, se basent sur les expériences d'Hamburger et Brinkmann, d'après lesquelles la perméabilité rénale serait sous la dépendance du taux de Ca et de K dans le sang et de celles des ions H, estiment que l'hypocalcémie serait à la base du syndrome.

Cammidge a constaté cette hypocalcémie dans un grand nombre de cas. Les reins deviendraient perméables au glucose quand la proportion de calcium dans le sang tomberait au-dessous de cinq milligrammes pour cent. La cause de cette hypocalcémie serait une insuffisance parathyroïdienne. M. Castex ne constate cette hypocalcémie que d'une façon inconstante.

c) W. Grünke, se basant sur ce fait que l'ingestion

de protides augmente la glycosurie dans le diabète rénal, pense que les *protides*, ou leurs produits de dédoublement exercent sur le rein une excitation directe ou indirecte (système nerveux, glandes endocrines) qui provoquerait la glycosurie. Mariano R. Castex explique différemment le rôle des protides. Pour lui, il existerait à la base du diabète rénal une toxémie d'ordre intestinal avec acidose discrète (sans hypocalcémie) présence de parasites intestinaux). Cette acidose disparaîtrait du même temps que la glycosurie en cessant l'alimentation carnée en donnant des féculents.

d) D'autres auteurs avec Heinz font intervenir le *corps jaune de l'ovaire*. Chez les femelles pleines, le diabète rénal est presque constant ; on retrouve également, à l'époque du rut ou quelques jours avant les règles une glycosurie sans hyperglycémie. Chez les femelles pleines, on peut faire disparaître le diabète rénal en enlevant les ovaires ; la greffe d'ovaire de femelles pleines à des femelles qui ne le sont pas provoque chez ces dernières un diabète rénal transitoire.

Cette pathogénie, qui est loin d'être admise par la plupart des auteurs (Graham) n'expliquerait pas le diabète rénal chez l'homme.

II

Cas Mixtes

La pathogénie de ces cas mixtes ou hybrides est beaucoup plus complexe.

Nous reproduisons ici l'observation d'un cas rapporté par M. M. Rathery et Maurice Rudolf.

Ces auteurs écrivent :

« Mme M... âgée de quarante et un ans vient nous consulter au mois d'avril 1928 pour un diabète, diagnostiqué il y a trois ans à l'occasion de crises d'asthme. Elle suit alors un traitement de restriction des féculents qui n'amena par la disparition du sucre. Elle se plaint d'asthénie, de fatigue générale, les règles sont irrégulières.

L'examen clinique de la malade ne décèle aucun trouble. Comme antécédents, on note simplement une scarlatine à treize ans. Les urines ne renferment pas d'albumine. Le fonctionnement rénal n'est pas normal, l'urine sanguine est à 0,50, la phénolsulfonephtaléine à 30, les K : 13. La glycosurie se retrouve dans tous les échantillons des urines fractionnées des vingt-quatre heures, par contre il n'y a d'albumine dans aucun.

Nous avons fait subir depuis un an une série d'épreuves à cette malade. Le premier examen pratiqué donne les résultats suivants :

Glycémie.....	0 gr. 90
Sucre urinaire.....	38 gr. 30
Acétone.....	} 0 gr. 76
Acide diacétique.....	
Acide β -oxybutyrique.....	4 gr. 02

La malade était à un régime mixte. On pouvait conclure, d'une part, qu'il existait de la glycosurie avec hypoglycémie, d'autre part qu'il y avait une excrétion marquée de corps acétoniques et de l'acide cétoène.

On était en droit à penser à l'existence d'un diabète rénal avec ce correctif que l'excrétion des corps acétoniques fait habituellement défaut dans ce syndrome. Govaerts, Lemort et J. von den Beekhoudt signalent cependant un cas avec 8 grammes d'acétone par litre.

Première épreuve. — Nous mettons la malade à un régime progressivement accru en féculents, nous assistons à un relèvement de la glycémie, à une augmentation de la glycosurie et à une baisse progressive des corps acétoniques urinaires.

	Glycémie	Glyco- surie	Acétone acide dia- cétique	Acide β -oxybuty- rique
Régime strict + 200 gr. pommes de terre.....	0,90	38	0,76	4,02
Régime strict + 200 gr. pommes de terre, 100 gr. pain et 30 gr. riz.....	0,90	68	0,21	0,75
Régime strict + 200 gr. pommes de terre + 60 gr. pain.....	1,24	50	0,23	0,37
Régime strict + 200 gr. pommes de terre + 60 gr. pain.....	1,23	60	0,10	0,21
Régime strict + 200 gr. pommes de terre + 60 gr. pain.....	1,23	60	0,10	0,21

Sous l'influence de l'augmentation des féculents, la glycémie augmente, la glycosurie s'élève, l'acétone et l'acide diacétique diminuent, l'acide β -oxybutyrique s'abaisse considérablement.

Ce cas de diabète se comporte comme un cas de diabète sucré ordinaire avec cette différence que la glycosurie est élevée avec une glycémie relativement basse. Mais en augmentant les féculents de la ration, on diminue l'excrétion des corps cétoniques et de l'acide cétogène, comme cela a lieu habituellement dans le diabète sucré ordinaire.

Deuxième épreuve. — Nous comparons chez cette malade les effets du régime strict sans hydrates de carbone avec les effets d'un régime contenant des féculents :

	Glycémie.	Glyco- surie	Acétone acide dia- cétique	Acide β -oxybuty- rique
Régime strict + 200 gr. pommes de terre + 60 gr. pain.....	1,23	77		
Régime strict.....	1,87	67	1,08	5,02
Régime strict + 200 gr. pommes de terre + 60 gr. pain.....	1,01	73	0,12	0,37

Sous l'influence du régime strict la glycémie s'élève, la glycosurie baisse légèrement. L'acétone et l'acide diacétique ainsi que l'acide β -oxybutyrique sont très élevés.

Nous remettons la malade à un régime riche en féculents, la glycémie s'abaisse, la glycosurie reste stationnaire, les corps acétoniques et l'acide β -oxybutyrique s'abaissent considérablement. Ce résultat inattendu nous incite à refaire nos dosages de glycémie.

Nous obtenons le même chiffre.

Une alimentation riche en féculents fait *abaisser la glycémie et les corps acétoniques, tandis que la glycosurie reste identique*. Il y a là une dissociation tout à fait curieuse.

Nous avons répété à nouveau, à un autre moment, la même épreuve. Le résultat est sensiblement le même, quoique moins net.

	Glycémie	Glyco- surie	Acétone acide dia- cétique	Acide β-oxybuty- rique
Régime strict + 100 gr. pommes de terre.....	1,31	31	0,13	0,40
Régime strict + 200 gr. pommes de terre + 60 gr. pain.....	1,15	31	0,13	0,40
Régime strict + 200 gr. pommes de terre + 60 gr. pain.....	1,22	60	0,10	0,21

Troisième épreuve. — Nous reprenons ces expériences :

	Glycémie	Glyco- surie	Acétone acide dia- cétique	Acide β-oxybuty- rique
Régime strict + 200 gr. pommes de terre + 100 gr. pain.....	1,38	87,5	1,54	1,40
Régime strict.....	1,06	48	0,27	0,74

Le résultat est ici *tout à fait opposé au précédent*. Le régime strict abaisse à la fois la glycémie, la glycosurie et l'excrétion des corps acétoniques.

Une autre série faite six mois plus tard donne les résultats suivants :

	Glycémie	Glyco- surie	Acétone acide dia- cétique	Acide β-oxybuty- rique
Régime strict + 100 gr. pommes de terre + 40 gr. de pain.....	0,85	65	0,06	0,32
Régime strict.....	0,80	42	0,12	0,62

Ici sous l'influence du régime actuel, la glycémie n'a pas bougé, la glycosurie s'est abaissée, les corps acétoniques ont remonté.

Quatrième épreuve. — Nous injectons 20 unités d'insuline. Le lendemain matin la glycémie examinée est tombée de 0,90 à 0,79. Le sucre urinaire et les corps acétoniques persistent.

Cinquième épreuve. — Nous avons étudié l'état de la réserve alcaline, le taux des albumines sériques par la réfractométrie, l'état du Cl plasmatique et globulaire.

Régime strict + 200 grammes de pomme de terre + 100 grammes de pain		Régime strict
Glycémie.....	1,38	1,06
Glycosurie	87	48
Acide diacétique.....	1,54	0,27
Acide β -oxybutirique.....	1,40	0,74
Cl plasmatique.....	6,20	5,44
Cl globulaire.....	4,02	3,46
Réserve alcaline.....	56	55
Albumine sérique.....	78	81

La réserve alcaline ne se modifie pas, alors que les corps acétoniques, la glycosurie s'abaissent. Les albumines sériques restent identiques comme taux dans les deux cas. »

Les résultats fournis par les différentes épreuves auxquelles a été soumise la malade paraissent au premier abord déconcertants.

Nous pouvons les grouper de la façon suivante :

1° *En ce qui concerne la glycosurie* : avec une glycémie normale ou inférieure à la normale la malade présente une glycosurie nette. Jamais cette

malade n'a pu être rendue aglycosurique, quel que soit le régime donné. Cette glycosurie a été importante et a oscillé autour de 30 à 70 grammes.

Cette glycosurie subit des fluctuations avec les régimes. Ordinairement, *mais non toujours* elle s'accroît avec un régime plus riche en hydrates de carbone. Parfois l'accroissement de la glycosurie est nul, bien qu'on augmente les féculents.

2° *En ce qui concerne la glycémie* : La glycémie, varie de 0 gr. 80 à 1 gr. 87. Il existe un certain parallélisme entre le taux de la glycémie et celui de la glycosurie ; la glycémie la plus basse : 0 gr. 90 donnant une glycosurie de 30 grammes ; la glycémie la plus élevée : 1,38 une glycosurie de 87 grammes ; une glycémie de 1,01 une glycosurie de 73 grammes et une glycémie de 1,87 une glycosurie de 67.

Il n'y a cependant pas un *rapport direct* entre le taux de la glycosurie puis que des glycémies de 1,01 donnent une glycosurie de 73 grammes une glycémie de 1,06 une glycosurie de 48 grammes et une autre de 0,85 une glycosurie de 65 grammes. Il y a entre la glycémie et la glycosurie une *dissociation nette*.

3° En ce qui concerne *l'excrétion des corps acétoniques*, on doit remarquer que ceux-ci n'ont jamais fait défaut au cours des multiples examens effectués depuis plus d'un an.

L'acétone et l'acide diacétique ont varié de 0,06 à 1,54 et l'acide β -oxibutyrique de 0,24 à 4 grammes et même 5 gr. 02.

Il n'existe aucun rapport entre le taux de la glycosurie et celui de l'acétonurie puisqu'une glycosurie de 67 grammes s'accompagnait de 1,08 d'acétone acide diacétique et de 5 grammes d'acide β -oxybutyrique alors qu'une glycosurie de 68 grammes donnait une excrétion d'acétone acide diacétique de 0,21 et une excrétion d'acide β -oxybutyrique de 0,75.

Les acétonuries les plus élevées concordent parfois avec les glycosuries les plus fortes, tandis que le contraire se voit également.

Les *rapports entre le taux de la glycémie et celui de l'acétonurie* sont également loin d'être constamment identiques ; les glycémies les plus élevées : 1,87, ont donné de fortes excrétions de corps acétoniques (1,08-5,02) alors que les glycémies de 1,29 donnent 0,10 et 0,21, celle de 1,05, 0,12 et 0,37, celle de 0,85 une acétone acide diacétique de 0,06 et acide β -oxybutyrique 0,32.

Cependant une glycémie de 0,96 a donné une acétonurie de 0,76 et 4,02.

Il y a donc une semblable dissociation entre l'excrétion des corps acétoniques, la glycosurie et la glycémie. Ces trois phénomènes sont loin de varier dans des sens toujours les mêmes.

4° En ce qui concerne *l'effet des régimes* les constatations faites sont déconcertantes.

Un premier fait à signaler c'est que la malade est loin de réagir toujours de la même façon, on constate une diversité d'effets des plus curieux.

Le régime strict sans féculents ou tout au moins pauvre en féculents est en général très mal supporté, rapporte M. Rathery ; la malade se plaint d'asthénie, de fatigue générale, de lassitude, de dépression, de troubles oculaires (amblyopie), à un point tel qu'elle réclame un régime riche en féculents qui amène la disparition immédiate de ces phénomènes.

Le régime strict, à diverses reprises mais pas constamment, a provoqué une exagération de la glycémie et de l'excrétion des corps acétoniques, tandis que le régime riche en féculents déterminait une baisse de la glycémie et une baisse de l'excrétion des corps acétoniques, la glycosurie restant peu modifiée.

5° L'insuline amène un abaissement de la glycémie, mais elle ne fait disparaître ni les corps cétoniques ni le corps cétogène. Les auteurs rappellent que Govaerts et ses collaborateurs, dans une observation ont noté un abaissement marqué, sous l'influence de l'insuline de la glycémie, tandis que la glycosurie tout en diminuant restait élevée (22 gr. de glucose urinaire pour une glycémie de 0,40).

Que peut-on conclure de ces faits ?

Doit-on étiqueter l'affection : *diabète rénal avec acidose ?*

Doit-on la considérer comme un cas de *diabète sucré vrai* avec très faible glycémie, mais répondant, comme un diabétique sucré vrai, aux variations du régime ?

Survient qu'on l'étudie à l'un ou l'autre moment, les deux diagnostics pourraient être admis.

Il est certain qu'il y a là plus qu'une simple anomalie de fonctionnement du rein ; le métabolisme des glucides est profondément troublé. Encore est-il que ce trouble est assez différent de celui qu'on observe dans le diabète sucré ordinaire.

La glycosurie sans hyperglycémie est très élevée on constate une élimination abondante des corps acétoniques(1). Le métabolisme des glucides est profondément troublé et cette anomalie s'étend également aux protides et très probablement aux lipides.

Une alimentation riche en glucides atténue ces phénomènes tandis qu'une restriction de ces mêmes glucides les exagère et abaisse la glycémie. Il y a là un trouble très particulier tout différent de celui qu'on constate dans le diabète sucré ordinaire.

Fait important, ces modifications ne sont pas constantes chez le même sujet.

Ce cas n'appartient donc pas au diabète sucré. Peut-on l'incorporer aux diabètes rénaux ? Si nous n'en faisons pas un diabète rénal nous sommes autorisés à lui donner une place à part.

Dans le cas contraire, nous sommes obligés de refuser au syndrome diabète rénal une personnalité propre, avec un cadre aussi étroit que celui décrit jusqu'ici et de le considérer comme un état susceptible de se modifier, jusqu'à devenir méconnaissable.

1. Goaverts Lemert et J. Van den Eckhoudt signalent un cas de diabète rénal avec 8 grammes d'acétone par litre.

III

Le Diabète Rénal doit-il être individualisé à l'état de syndrome ayant son autonomie pathogénique et clinique ?

Le sujet normal excrète toujours une certaine quantité de sucre ; les auteurs ne sont pas d'accord sur la quantité et sur la nature de ce sucre. MM. Gilbert et Baudouin concluent avec Donzé et Lambling et avec Schondorff, que l'urine normale contient une petite quantité d'hydrates de carbone ; la plus grande part semble être des pentoses : les chiffres oscillent autour de 0 gr. 66 par vingt-quatre heures. Bernier ne retrouve pas de glucose, mais de la succharose. Stanley-Benedict donne le chiffre de 1 gramme, comme celui de la glycosurie normale.

Le diabète rénal ne résulterait par conséquent que de l'exagération d'un phénomène normal.

Le seuil du glucose, c'est-à-dire le taux de glycémie à partir duquel le sucre passe en quantité anormale dans les urines, semble ne pas dépasser 1 gr. 40. M. Rathery n'est pas de l'avis de certains auteurs qui admettent les chiffres de 1 gr. 70 et 1 gr. 80 (Jakobsen, Hammann et Hirschmann, Mariano-Castex). Joslin n'admet l'existence du diabète

rénal que lorsque la glycémie apparaît avec un taux inférieur à 1 gr. 60. Les auteurs sont donc loin d'être d'accord sur le chiffre de glycémie qui, pour eux, constituerait le diabète rénal. En réalité, si le sujet normal présente un seuil qui ne dépasse pas 1 gr. 10, on constate tous les intermédiaires entre des glycémies avoisinant la normale avec glycosurie nette, et même des hyperglycémies sans glycosurie.

MM. Rathery et Froment ont montré la fréquence de ces hyperglycémies sans glycosurie. Hudelo et Kourilsky les ont signalées au cours de certaines dermatoses. Il s'agit d'un syndrome qui serait exactement l'opposé du « diabète rénal ».

Dans le diabète sucré, la quantité de sucre éliminée est loin d'être toujours proportionnelle au taux du sucre sanguin. MM. Rathery et Gruat ont montré que, chez des diabétiques différents, on constatait, pour un même taux d'hyperglycémie, des valeurs de glycosuries très différentes ; certains sujets avec une hyperglycémie faible ont une glycosurie très forte et vice versa.

Etudiant, suivant la méthode d'Ambard, l'état du seuil de glucose chez les diabétiques, ils ont montré qu'il était très différent suivant les sujets et que même certains diabétiques pouvaient faire de la glycosurie à certains moments avec une glycémie au-dessous de la normale. On pourrait dire alors qu'il s'agit là de diabète rénal venant s'associer au diabète vrai. Mais on s'explique mal une pareille

intrication de syndromes si on considère le diabète rénal comme une affection ayant sa personnalité propre.

Ces cas sont, du reste, différents de ceux décrits par Vogelenzang, dans lesquels la glycosurie variait avec les épreuves alimentaires de la même façon que dans le diabète vrai, alors que la glycémie était normale ou inférieure à la normale.

L'auteur décrit ces cas comme des « combinaisons de diabète sucré et de diabète rénal ».

Chez certains diabétiques, on ne constate parfois, au cours des émissions des vingt-quatre heures, lorsqu'ils sont à un régime déterminé, de la glycosurie que dans une des émissions. Or MM. Rathery et Froment ont montré que la glycémie était parfois moins élevée lors de la présence de sucre dans les urines qu'au moment où l'urine était exempte de sucre. Il existe donc chez certains diabétiques une véritable dissociation entre l'hyperglycémie et la glycosurie, et si, le plus souvent, la quantité de sucre excrétée est en rapport avec le taux du sucre sanguin, il n'en est pas toujours ainsi. Dans le diabète vrai, par conséquent, il y aurait un élément rénal qui manifesterait son influence, le rein faisant varier sa perméabilité au sucre indépendamment du taux du sucre sanguin.

Qu'il s'agisse de sujet normal ou de sujet diabétique, le rein présente donc une certaine perméabilité au sucre et cette perméabilité ne paraît pas fixée, mais jouir d'une certaine indépendance par rapport au sucre sanguin.

Chabanier, étudiant le seuil du glucose dans le diabète, estime que la distinction essentielle qui caractérise l'état de diabète de l'état normal réside dans une absence de souplesse du seuil, beaucoup plus marquée dans le diabète consomptif que dans le diabète simple. Cette absence de souplesse détermine une déperdition considérable de sucre et les signes caractéristiques du diabète.

M. Rathery n'admet pas cette théorie du diabète rénal, mais estime comme probable qu'il existe dans le diabète sucré un élément rénal ; le rein pour lui n'est pas passif vis-à-vis de la glycémie sanguine : il intervient par un mécanisme inexpliqué, qui n'est en réalité que le mécanisme des seuils.

Ambard estime que « la barrière que le rein oppose au sucre est des plus variables et que sa hauteur varie selon les cas de 1‰ jusqu'à 5‰. Opposer des diabétiques avec barrière à 1‰ aux diabétiques à barrière à 3‰ est donc une conception tout artificielle qui doit être abandonnée ; et Ambard conclut : « Il nous paraît exagéré de qualifier de diabète rénal ces glycosuries, qui sont : 1° banales et qui 2° ne mettent en cause qu'une modification fonctionnelle du rein extrêmement discrète. »

Que conclure ! Faut-il rejeter absolument le syndrome « diabète rénal » comme le veut Ambard ? Doit-on lui conserver son individualité propre ?

M. Rathery pense que le syndrome clinique diabète rénal peut conserver sa place, au moins temporairement, en nosologie à une double condition :

1° Qu'on ne considère comme diabète rénal que les cas répondant strictement aux caractères que nous avons donnés ;

2° Que l'anomalie dans la position du seuil, qui caractérise le diabète rénal doive toujours inciter à surveiller le sujet qui en est atteint. Car, pour lui, il est non douteux que certains cas de diabète rénal ne sont, en réalité, que des diabètes sucrés véritables ; de nombreux exemples cliniques l'attestent et tous les intermédiaires existent entre le diabète sucré et le diabète rénal.

Il n'est pas cependant irrationnel de penser que cette anomalie dans la position des seuils puisse se maintenir intégralement à l'état pur et que le diabète puisse rester toujours diabète rénal pur ; certaines observations longuement suivies, telles que celles de M. Labbé, Barley, Skoure, Cammidge, sont là pour l'attester, mais pour M. Rathery il s'agit, certainement, de phénomènes exceptionnels, et il conclut : tant que nous ignorerons quels sont les facteurs qui régissent la position des seuils, quelle est exactement la signification de la notion de seuil, il nous sera impossible de donner une théorie satisfaisante du diabète rénal. Cette théorie du reste a été récemment profondément rémanée par Ambard, nous ne pouvons ici insister sur ces faits.

On peut admettre cependant que la cellule rénale peut se trouver accidentellement influencée par certains agents qui modifient sa perméabilité au sucre ; il s'agirait là de diabètes rénaux temporaires

et facilement curables, lorsqu'on peut trouver le facteur qui est en cause.

Des agents multiples peuvent intervenir comme la phlorizine pour abaisser le seuil du glucose et du glucose seul. (1). On s'expliquerait ainsi l'action des toxémies intestinales signalées par Mariano-Castex. On s'expliquerait également le rôle du Ca et de l'opothérapie thyroïdienne. Ambard et Schmid ont insisté récemment sur le rôle des uns et sur la position des seuils des bases minérales ; on comprendrait alors le rôle possible du Ca sur la réglementation du seuil de glucose.

1. Le mécanisme de la glycosurie phlorizique est lui-même aujourd'hui très discuté et il est probable qu'il ne s'agit pas exclusivement d'un phénomène rénal.

CONCLUSIONS

1° Le diabète rénal correspond à un syndrome clinique. Toutefois il mérite d'être soigneusement étudié avant de poser son pronostic de bénignité.

Il faut avant tout éliminer les cas où on voit survenir des symptômes de diabète rénal au cours d'un diabète vrai.

2° Le syndrome de glycosurie sans hyperglycémie constaté une seule fois chez un malade ne suffit pas à caractériser le diabète rénal.

3° A côté du diabète rénal vrai il faut placer des cas mixtes où au cours d'un syndrome de diabète rénal on voit survenir par intermittence de l'hyperglycémie et un trouble dans le métabolisme des hydrates de carbone. Le trouble métabolique paraît du reste complexe et diffère par bien des caractères de celui que l'on constate habituellement dans le diabète sucré vrai.

Vu : le Président de la thèse,
RATHERY

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- Allen.* — Renal glycosuria (Archiv. Int. Méd. Chicago, 1919, XXIV, p. 524).
- J. Ann. Méd. Ass. Chicago, 1923, LXXX, p. 471.
- Bailey.* — Med. Rec. N.-Y., 1917, XCI, p. 129.
- Ann. J. Med. Sc. Phila., 1919, CLVII, p. 221.
- Beard et Grave.* — Archiv. Int. Méd. Chicago, 1918, XXI, p. 716.
- Bierry, Rathery, Gournay et Kourilsky.* — Diabète Exp. Soc. Biologie, 8 mars 1924.
- Bierry et Rathery.* — Diabète de glycémie (Bull. acad. des sciences, 24 janv. 1921).
- Bouninger.* — Deutsch. Méd. Woch., 1908, p. 780.
- Brugsh et Dresel.* — Méd. Klein. Berlin, 1919, XV, p. 972.
- Bergniark.* — Is there renal diabetes in a clinical sense? Apsala. Läkaref. Förh., 1915-1916, XXI, p. 161.
- Cammidje et Howard.* — Practitioner, février 1920, CIV, n° 2.
- Chabonier et Lebert.* — J. d'Urologie et Chirurg. Paris, 1920, 40-42.
- Claude-Bernard.* — Leçons sur le diabète, 1877.
- Clausen.* — J. Missouri. M. Ass. Saint-Louis, 1922, XIX, p. 90.
- Debove.* — Presse Méd., 12 décembre 1905.
- De Laugen.* — Berlin Klin. Wochenschr., 1924, p. 1792.
- Faber et Noorgard.* — Biblioth. f. Luger. Kobenh., 1920, CXII.
- Biblioth. f. Luger. Kobenh., 1921, CXIII.
- Fahr.* — Deut. Med. Wochenschr. Berlin, 1916, XLII, p. 1593.
- Vinchou's Arch. f. path. Anat. Berlin, 1916-17, CCXXII p. 210.
- Ferrannini.* — Réform. Méd. Napoli, 1917, XXXIII, p. 739.
- Gaz. Méd. Sicit. Catania, 1917, XX, p. 785.
- Finley et Robinovitch.* — Quart. J. Méd. Oxford, 1923-1924, XVII, p. 260.
- Frank (E.).* — Verhandl. d. deutsch. Kong. f. innere. Méd. Wiesb., 1913, XXX, p. 166.

- *Thérap. d. Gegenw.* Berlin, 1921, CXII, p. 167.
- Froment.* — Les hyperglycémies sans glycosurie. Thèse, 1925.
- Funk.* — *Prod. Méd. Phila.*, 1923, II, p. 291.
- Galambos.* — *D. Méd. Woch.*, 1914, XL, p. 1301.
- Geyelin.* — *Med. Rec. N.-Y.*, 1921, XCIX, p. 497.
- Goto et Kumo.* — *Archiv. Int. Méd. Chicago*, 1921, XXVII, p. 224.
- Goto.* — *Archiv. Int. Méd. Chicago*, 1918, XXII, p. 96.
- Graham.* — *Quart. J. Méd. Oxford*, 1922-1923, XVI, p. 236.
- Gram.* — *Hosp. Tid. Kobenh.*, 1915, VIII, p. 329.
- Grunke.* — *Zeitschrift. f. Klein. Med. Berlin*, 1924, XCVII, p. 106.
- Idé.* — *Bull. Acad. Méd. Belgique, Brux.*, 1923, III, 239.
- Jarlow et Kraunsæ.* — *Hosp. Tid. Kobenh.*, 1918, LXL, 753.
- Jonas.* — *Med. Clin. N. Am. Phila.*, 1922-1923, 1079.
- Johnson.* — *Finska. läk. Sällsk. handl. Helsingfors*, 1922, LXIV, 429.
- Klemperer.* — *Berlin. Kl. Woch.*, 1896, p. 571.
- Kustner.* — *Archiv. f. Gynæk. Berlin*, 1922, CXVII, 158.
- *Monatschrift. f. Geburt. u. Gynæk. Berlin*, 1923, LXII, 119.
- Labbé.* — *Soc. Med. Hôp. Paris*, 1922, p. 198 et 1924, p. 620.
- *Paris Médical*, 1924, p. 417.
- Lépine.* — *Semaine Médicale*, 1895.
- *Rev. de Med. Paris*, 1916, XXXV, 663.
- *Le sucre du sang*. Paris, 1921.
- Lewis et Mosenthal.* — *Johns. Hopkins. Hop. Bull. Balt.*, 1916, XXVII, p. 433.
- Luthgé.* — *Munch. Med. Woch.*, 17 sept. 1901, p. 1471.
- Murlin et Wisles.* — *Am. J. Med. Soc. Phila.*, 1917, C, 4111, 79.
- Mariano Castex.* — *P. M. Argentine*, 20 janvier 1925.
- *P. M. Paris*, 7 août 1926.
- Marie et Rathery.* — *Diabète rénal. M. Méd.*, janv. 1927.
- Mehring et Minkowski.* — *Diabetis Mellitus nach Pankreasextirpation* (*Arch. für exper. Path. und Pharm.*, 1890. Bd. 26.
- Naunyn.* — *Diabetes mell.*, 2^e édition, 1906, p. 135.
- Patrick.* — *Glasgow Med. J.*, 1921, XCVI, 171.
- Paulin.* — *J. Am. Med. Ass. Chicago*, 1920, LXXV, 214.
- Rathery et Rudolf.* — *Diabète et hypoglycémie* (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, juillet 1929.

Rathery et Gruat. — Le seuil du glucose et ses variations dans le diabète P. M., 1^{er} mai 1920.

Roger. — Presse Médicale Paris, 1917, p. 337.

Roque et Chaliér. — Archiv. Malad. Wutrit., décembre 1912.

Ryser. — Cor. Bl. F. Schweiz. Aerzte. Basel, 1917, XLVII, 703.

Sakaguchi. — Mitt. d. med. Gessellsch. Tokyo, 1920, XXXIV n° 42.

Salomon. — D. Med. Woch., 1914, XL, 217.

Scheidermann. — J. Am. Med. Ass. Chicago, 1923, LXXX, 825.

Stone. — Texas State J. M. Fort. Worth., 1922-1923, XVII, 518.

Strouse. — J. Am. Med. Ass. Chicago, 1914, LXII, p. 1301.

— Med. Clin. Chicago, 1916, II, 339.

Tachau. — Deutsch. Archiv. Klin. Med., 1911, p. 448.

Udinghoff. — Klin. Wochenschrift. Berl., 1922, III, p. 126.

Vivian. — South West Med. Phoenix. Ariz., 1923, VII, 1218.

Weiland. — Deutsch. Archiv. f. Kl. Med., 1911, II.

Yorel. — Ther. d. Gegenw. Berl., 1923, LXIII, p. 323.



